

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 05-132497

(43)Date of publication of application : 28.05.1993

(51)Int.Cl.

C07H 17/00

A61K 31/71

(21)Application number : 03-178514

(71)Applicant : PLIVA PHARMACEUT & CHEM  
WORKS

(22)Date of filing : 18.07.1991

(72)Inventor : KOBREHEL GABRIJELA  
DJOKIC SLOBODAN  
LAZAREVSKI GORJANA

(30)Priority

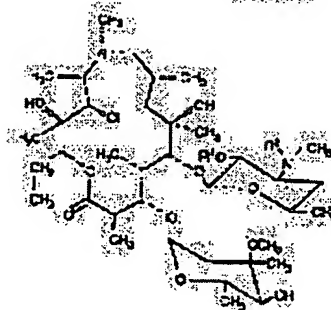
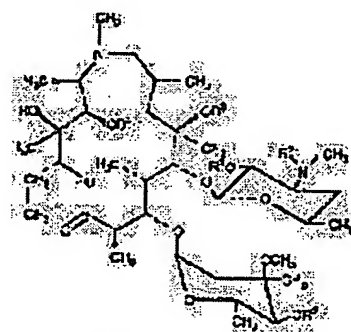
Priority number : 90 1409 Priority date : 18.07.1990 Priority country : YU

(54) O-METHYL DERIVATIVE OF AZITHROMYCIN A, ITS PRODUCTION, PRODUCTION INTERMEDIATE THEREFOR AND ANTIMICROBIAL COMPOSITION CONTAINING THE SAME

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a therapeutic medicine for infection, such as with gram-positive bacteria and mycoplasma, which is a novel synthesized macrolide antibiotic of an azaride system.

CONSTITUTION: A compd. of formula I (when R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> are CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sup>3</sup> is CH<sub>3</sub> and R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> are H, or R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> are CH<sub>3</sub> and R<sup>5</sup> is H, or R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> is H, or R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> are H and R<sup>4</sup> is CH<sub>3</sub>, or R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> are CH<sub>3</sub>,; when R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> are H, R<sup>3</sup> is CH<sub>3</sub>; when R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup> are H, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> are CH<sub>3</sub>, etc.) and its pharmaceutically acceptable addition salt of an inorg. acid or org. acid. For example, 2'O,3'N-bis (benzyloxycarbonyl)N-dimethylazithromycin A. The compd. of formula I is obtd. by bringing, for example, an azithromycin of formula II (R<sup>1</sup> is H, R<sup>2</sup> is

R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

BEST AVAILABLE COPY

CH3) or its dihydrate and benzyl chloroformate into reaction in the presence of an excess amt. of a base in a reaction inert solvent to obtain a compd. of formula II in which the resulted combination of R1 and R2 has a combination of formula III and subjected the OH of its C-6 position, C-11 position and C-4" position to O-methylation by using an excessive amt. of a methylating agent.

---

#### LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 10.06.1996

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] 2657132

[Date of registration] 30.05.1997

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平5-132497

(43) 公開日 平成5年(1993)5月28日

(51) Int.Cl.<sup>5</sup>

C 0 7 H 17/00

A 6 1 K 31/71

識別記号

ADZ

庁内整理番号

8314-4C

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数16(全 18 頁)

(21) 出願番号 特願平3-178514

(22) 出願日 平成3年(1991)7月18日

(31) 優先権主張番号 P-1409/90

(32) 優先日 1990年7月18日

(33) 優先権主張国 ユーゴスラヴィア (YU)

(71) 出願人 591045378

ブリバ・ファルマセウトスカ, ケミスカ,  
プレーランベナ・イー・コツメティカ・イ  
ンダストリヤ・エス. ビー. オー

クロアチア共和国. 41000・ザグレブ.

ブリラツ・バルナ・フィリツボヴィカ. 89

(72) 発明者 ガブリエラ・コブレール

ユーゴスラビア社会主義連邦共和国. ユ

ー41000・ザグレブ. トルグ・イヴァ

ナ・ククルエビカ. 3

(74) 代理人 弁理士 八木田 茂 (外2名)

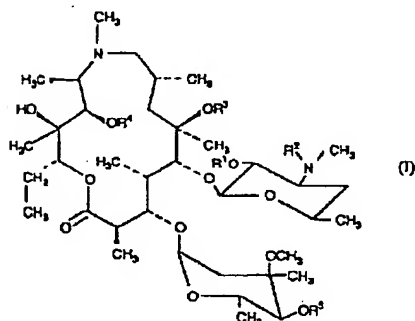
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アジスロマイシンAのO-メチル誘導体、その製造法、その製造中間体及びその医薬としての用途

(57) 【要約】 (修正有)

【目的】 アザリド系の新規な合成マクロライド抗生物質を提供する。

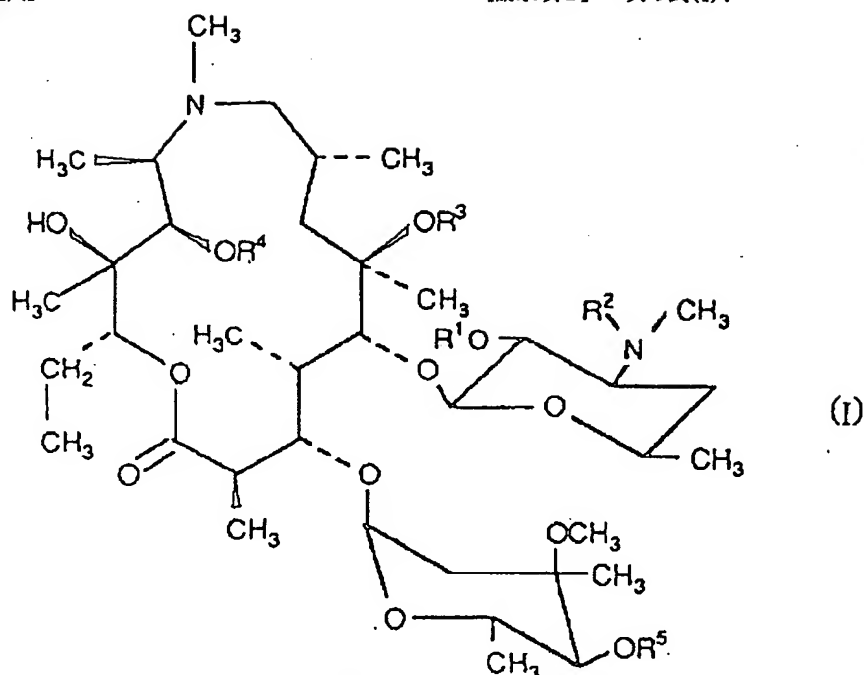
【構成】 下記式(I):



で示されるアジスロマイシンAのO-メチル誘導体、その薬学的許容の塩、製造法、中間体、医薬の用途。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 次の式(I):

〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  及び  $R^5$  は次の組み合わせ (Ia)~(Ii):

- (Ia)  $R^1 = R^2 = \text{CO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $R^3 = \text{CH}_3$ ,  $R^4 = R^5 = \text{H}$   
 (Ib)  $R^1 = R^2 = \text{CO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $R^3 = R^4 = \text{CH}_3$ ,  $R^5 = \text{H}$   
 (Ic)  $R^1 = R^2 = \text{CO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $R^3 = R^5 = \text{H}$ ,  $R^4 = \text{CH}_3$   
 (Id)  $R^1 = R^2 = \text{CO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $R^3 = R^4 = R^5 = \text{CH}_3$   
 (Ie)  $R^1 = R^2 = R^4 = R^5 = \text{H}$ ,  $R^3 = \text{CH}_3$   
 (If)  $R^1 = R^2 = R^5 = \text{H}$ ,  $R^3 = R^4 = \text{CH}_3$   
 (Ig)  $R^1 = R^2 = R^3 = R^5 = \text{H}$ ,  $R^4 = \text{CH}_3$   
 (Ih)  $R^1 = R^2 = \text{H}$ ,  $R^3 = R^4 = R^5 = \text{CH}_3$   
 (Ii)  $R^1 = R^4 = R^5 = \text{H}$ ,  $R^2 = R^3 = \text{CH}_3$   
 (Ij)  $R^1 = R^5 = \text{H}$ ,  $R^2 = R^3 = R^4 = \text{CH}_3$   
 (Ik)  $R^1 = R^3 = R^5 = \text{H}$ ,  $R^2 = R^4 = \text{CH}_3$   
 (II)  $R^1 = \text{H}$ ,  $R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = \text{CH}_3$

に示される意義を有する) で表わされるアジスロマイシンAの0-メチル誘導体及びその薬学的に許容される無機酸又は有機酸との付加塩。

【請求項2】  $R^1$  及び  $R^2$  が同一であり且つベンジルオキシカルボニル基であり、 $R^3$  が  $\text{CH}_3$  基であり、 $R^4$  及び  $R^5$  が水素原子である請求項1に記載の物質。

【請求項3】  $R^1$  及び  $R^2$  が同一であり且つベンジルオキシカルボニル基であり、 $R^3$  及び  $R^4$  が  $\text{CH}_3$  基であ

り、 $R^5$  が水素原子である請求項1に記載の物質。

【請求項4】  $R^1$  及び  $R^2$  が同一であり且つベンジルオキシカルボニル基であり、 $R^3$  及び  $R^5$  が水素原子であり、 $R^4$  が  $\text{CH}_3$  基である請求項1に記載の物質。

【請求項5】  $R^1$  及び  $R^2$  が同一であり且つベンジルオキシカルボニル基であり、 $R^3$ 、 $R^4$  及び  $R^5$  が水素原子である請求項1に記載の物質。

【請求項6】  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$  及び  $R^5$  が同一であり

3

且つ水素原子であり、 $R^3$  が $\text{CH}_3$  基である請求項1に記載の物質。

【請求項7】  $R^1$ 、 $R^2$  及び $R^5$  が同一であり且つ水素原子であり、 $R^3$  及び $R^4$  が $\text{CH}_3$  基である請求項1に記載の物質。

【請求項8】  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  及び $R^5$  が同一であり且つ水素原子であり、 $R^4$  が $\text{CH}_3$  基である請求項1に記載の物質。

【請求項9】  $R^1$  及び $R^2$  が同一であり且つ水素原子であり、 $R^3$ 、 $R^4$  及び $R^5$  が $\text{CH}_3$  基である請求項1に記載の物質。

【請求項10】  $R^1$ 、 $R^4$  及び $R^5$  が同一であり且つ\*

4

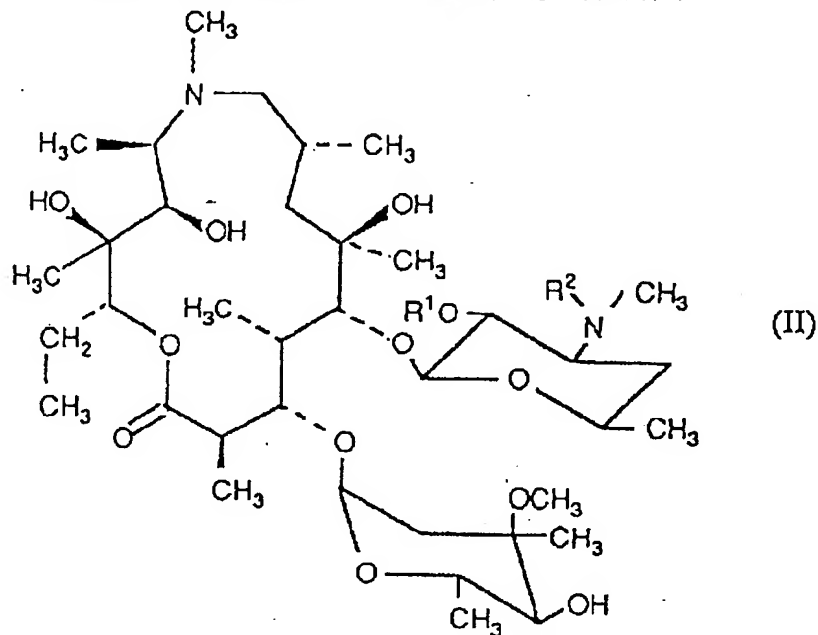
\*水素原子であり、 $R^2$  及び $R^3$  が $\text{CH}_3$  基である請求項1に記載の物質。

【請求項11】  $R^1$  及び $R^5$  が同一であり且つ水素原子であり、 $R^2$ 、 $R^3$  及び $R^4$  が $\text{CH}_3$  基である請求項1に記載の物質。

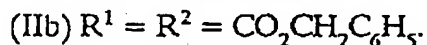
【請求項12】  $R^1$ 、 $R^3$  及び $R^5$  が同一であり且つ水素原子であり、 $R^2$  及び $R^4$  が $\text{CH}_3$  基である請求項1に記載の物質。

【請求項13】  $R^1$  が水素原子であり、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  及び $R^5$  が同一であり且つ $\text{CH}_3$  基である請求項1に記載の物質。

【請求項14】 次の式(II):

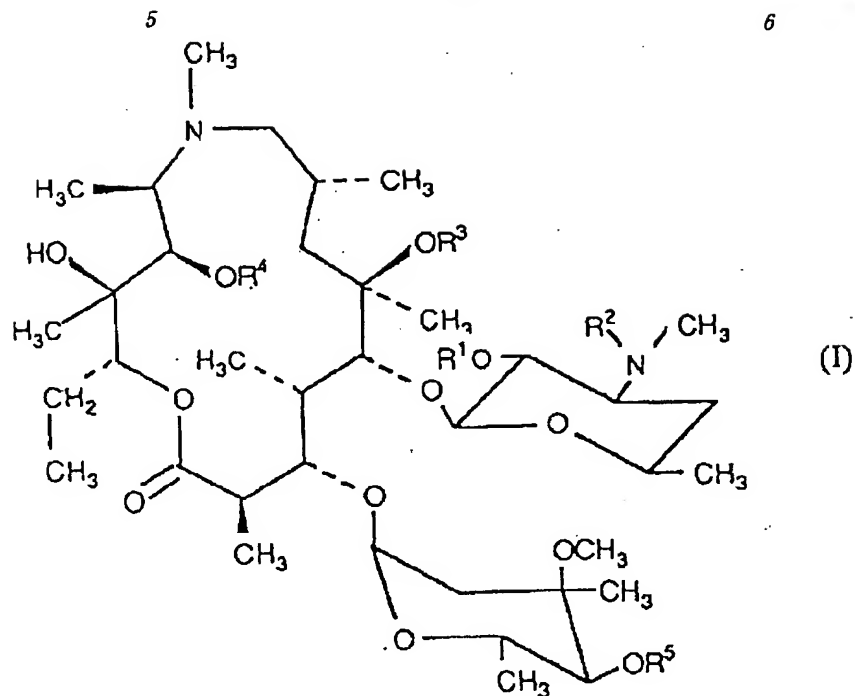


(式中、 $R^1$  及び $R^2$  は次の組み合わせ(IIb):



に示される意義を有する) で表わされる物質。

【請求項15】 次の式(I):



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  及び  $R^5$  は次の組み合わせ (Ia)~(II):

(Ia)  $R^1 = R^2 = \text{CO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $R^3 = \text{CH}_3$ ,  $R^4 = R^5 = \text{H}$

(Ib)  $R^1 = R^2 = \text{CO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $R^3 = R^4 = \text{CH}_3$ ,  $R^5 = \text{H}$

(Ic)  $R^1 = R^2 = \text{CO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $R^3 = R^5 = \text{H}$ ,  $R^4 = \text{CH}_3$

(Id)  $R^1 = R^2 = \text{CO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $R^3 = R^4 = R^5 = \text{CH}_3$

(Ie)  $R^1 = R^2 = R^4 = R^5 = \text{H}$ ,  $R^3 = \text{CH}_3$

(If)  $R^1 = R^2 = R^5 = \text{H}$ ,  $R^3 = R^4 = \text{CH}_3$

(Ig)  $R^1 = R^2 = R^3 = R^5 = \text{H}$ ,  $R^4 = \text{CH}_3$

(Ih)  $R^1 = R^2 = \text{H}$ ,  $R^3 = R^4 = R^5 = \text{CH}_3$

(Ii)  $R^1 = R^4 = R^5 = \text{H}$ ,  $R^2 = R^3 = \text{CH}_3$

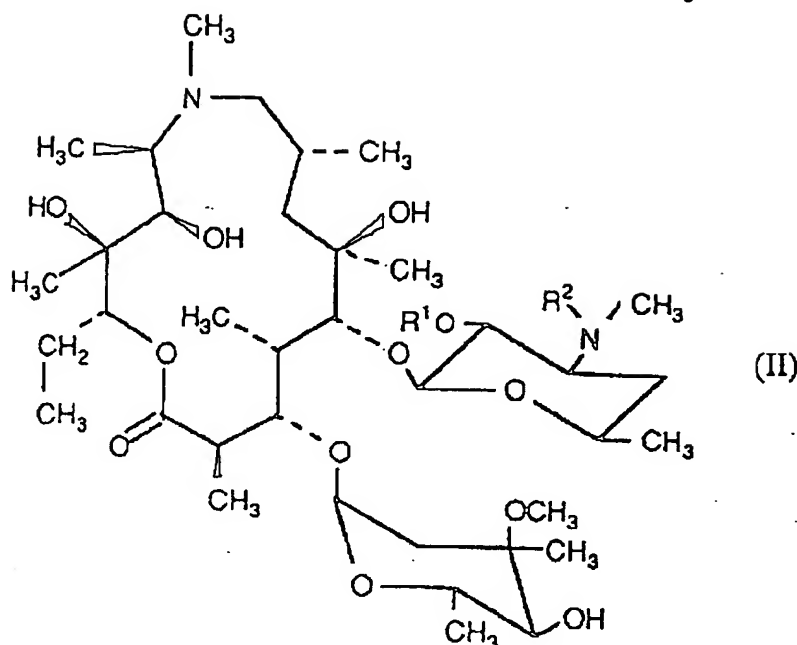
(Ij)  $R^1 = R^5 = \text{H}$ ,  $R^2 = R^3 = R^4 = \text{CH}_3$

(Ik)  $R^1 = R^3 = R^5 = \text{H}$ ,  $R^2 = R^4 = \text{CH}_3$

(II)  $R^1 = \text{H}$ ,  $R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = \text{CH}_3$

に示される意義を有する) で表わされるアジスロマイシンAの0-メチル誘導体及びその薬学的に許容される酸付

加塩の製造法であって、次の式(II):



〔式中、 $R^1$  及び  $R^2$  は次の組み合わせ(IIa):

(IIa)  $R^1 = H, R^2 = CH_3$

に示される意義を有する〕で表わされるアジスロマイシン又はその二水和物と、クロロギ酸ベンジルとを過剰量\*

20\*の塩基の存在下に反応不活性溶媒中で反応させ、次いで得られた中間体すなわち前記の式(II)で表わされ該式中の  $R^1$  及び  $R^2$  が次の組み合わせ(IIb):

(IIb)  $R^1 = R^2 = CO_2CH_2C_6H_5$

に示される意義を有する物質である2'-0, 3'-N-ビス(ベンジルオキシカルボニル)-N-デメチル-アジスロマイシンAのC-6位、C-11位及びC-4'位の水酸基を、1~18モル過剰量のメチル化剤を用いて塩基の存在下に塩※

※基を溶解する溶媒又はそれと反応不活性溶媒との混合物中で0-メチル化して、前記の式(I)で表わされ該式中の  $R^1, R^2, R^3, R^4$  及び  $R^5$  が次の組み合わせ(Ia)~(Id):

(Ia)  $R^1 = R^2 = CO_2CH_2C_6H_5, R^3 = CH_3, R^4 = R^5 = H$

(Ib)  $R^1 = R^2 = CO_2CH_2C_6H_5, R^3 = R^4 = CH_3, R^5 = H$

(Ic)  $R^1 = R^2 = CO_2CH_2C_6H_5, R^3 = R^5 = H, R^4 = CH_3$

(Id)  $R^1 = R^2 = CO_2CH_2C_6H_5, R^3 = R^4 = R^5 = CH_3$

に示される意義を有する物質である0-メチル-2'-0, 3'-N-ビス(ベンジルオキシカルボニル)-N-デメチル-アジスロマイシンAの混合物を得、さらに必要に応じて

(A) 該混合物をシリカゲルカラムで分離してクロマトグラフィーで均質な化合物(Ia)~(Id)すなわち前記の式(I)で表わされ該式中の  $R^1, R^2, R^3, R^4$  及び  $R^5$  が前記の組み合わせ(Ia)~(Id)に示される意義を有するそれぞれの化合物を得て、次いで該化合物を低級アルコール溶液中で触媒の存在下に水素雰囲気中で1~20バールの圧力で水添分解して該化合物の2'-位及び3'-位の保護基を脱離させて、前記の式(I)で表わされ該式中の  $R^1, R^2, R^3, R^4$  及び  $R^5$  が次の組み合わせ(Ie)~(Ih):

(Ie)  $R^1 = R^2 = R^4 = R^5 = H, R^3 = CH_3$

(If)  $R^1 = R^2 = R^5 = H, R^3 = R^4 = CH_3$

(Ig)  $R^1 = R^2 = R^3 = R^5 = H, R^4 = CH_3$

(Ih)  $R^1 = R^2 = H, R^3 = R^4 = R^5 = CH_3$

40 に示される意義を有する物質である0-メチル-N-デメチル-アジスロマイシンA誘導体を得、次いで該誘導体の3'-メチルアミノ基を、ホルムアルデヒドとギ酸又は別の水素源を用いてハロゲン化炭化水素、低級アルコール又は低級ケトンから選ばれる反応不活性溶媒中で還元N-メチル化して、前記の式(I)で表わされ該式中の  $R^1, R^2, R^3, R^4$  及び  $R^5$  が次の組み合わせ(Ii)~(Ik):

(Ii)  $R^1 = R^4 = R^5 = H, R^2 = R^3 = CH_3$

(Ij)  $R^1 = R^5 = H, R^2 = R^3 = R^4 = CH_3$

50 (Ik)  $R^1 = R^3 = R^5 = H, R^2 = R^4 = CH_3$

9

(II)  $R^1 = H, R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = CH_3$ 

に示される意義を有する物質である0-メチル-アジスロマイシンA誘導体を得るかあるいは

(B) 前記0-メチル-2'-0,3'-N-ビス(ベンジルオキシカルボニル)-N-デメチル-アジスロマイシンAの混合物の2'-位及び3'-位の保護ベンジルオキシカルボニル基を前記(A)に記載のようにして脱離させて、前記の式(I)で表わされ該式中の $R^1, R^2, R^3, R^4$ 及び $R^5$ が次の組み合わせ(II)~(II) :

(II)  $R^1 = R^4 = R^5 = H, R^2 = R^3 = CH_3$ (Ij)  $R^1 = R^5 = H, R^2 = R^3 = R^4 = CH_3$ (Ik)  $R^1 = R^3 = R^5 = H, R^2 = R^4 = CH_3$ (II)  $R^1 = H, R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = CH_3$ 

に示される意義を有する物質である0-メチル-アジスロマイシンA誘導体の混合物を得て、これをシリカゲルカラムで分離してクロマトグラフィーで均質なアジスロマイシンAの0-メチル誘導体(II)~(II)すなわち前記の式(I)で表わされ該式中の $R^1, R^2, R^3, R^4$ 及び $R^5$ が前記の組み合わせ(II)~(II)に示される意義を有するアジスロマイシンAの0-メチル誘導体を得て、さらに必要に応じて、該誘導体を少なくとも当量の無機又は有機酸と反応させて薬学的に許容される付加塩を得ることを特徴とする、アジスロマイシンAの0-メチル誘導体及びその薬学的に許容される酸付加塩の製造法。

【請求項16】 請求項1記載の式(I)で表わされるアジスロマイシンAの0-メチル誘導体の用途であって、該式(I)の化合物の抗菌有効量でしかも生理学的に許容される量と薬学的に許容される担体とを含有してなる抗菌剤医薬組成物の製造における用途。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、アザリド(azalide)系の新規な合成マクロライド抗生物質、特にアジスロマイシン(azithromycin)Aの0-メチル誘導体及びその薬学的に許容される付加塩、その製造法、その製造中間体、及びその医薬(該医薬は特に抗菌剤を示す)としての用途に関するものである。

【0002】

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】 エリスロマイシンAはマクロライド抗生物質であり、その構造の特徴はC-9位にケト基をもつ14員アグリコン環にある(Bunch R.L.らの米国特許第2,653,899号明細書;1953年9月)。従来、エリスロマイシンAは人間の感染症の治療における先導的マクロライド抗生物質である。しかしながら、エリスロマイシンAは酸性媒体中では、スピロケタール構造をもつ不活性なC-6/C-12代謝生成物であるアンヒドロエリスロマイシンに容易に転化する(Kurath P.らの論文:Experientia,1971,27 362)。エリスロマイシンAのスピロ環化は、C-9オキシム類の合成(Djokic S.らの論文:Tetrahedron Lett.,1967,1945)又は

10

C-9(R)アミン類の合成(Egan R.S.らの論文:J. Org. Chem.,39,2492(1974))の際にはC-9(S)ケトン及びC-9(R)ケトンの化学転位により幸運にも阻止され、またそのアグリコン環を拡張させる(Kobrehel G.らの米国特許第4,328,334号明細書;1982年5月)際にはC-9ケトンが脱離することによって幸運にも阻止される。従って、エリスロマイシンAオキシムのベックマン転位、次いで得られたイミノエーテルの還元(Djokic S.らの論文:J. Chem. Soc. Perkin Trans 1,1986,1881)によってアザリド系の最初の15-員マクロライド抗生物質である11-アザ-10-デオキソ-10-ジヒドロエリスロマイシンA(すなわち9-デオキソ-9a-アザ-9a-ホモエリスロマイシンA)が得られた。このアグリコン環に新たに導入された第二級アミノ基を、エシュワイラー・クラーク法の変法によりギ酸の存在下でホルムアルデヒドを用いてメチル化する(Kobrehel G.とDjokic S.のベルギー特許第892,357号明細書;1982年7月)ことにより、あるいは該アミノ基を対応するN-オキシド類に転化させることによって予備的に保護し次いで得られたN-オキシド類をアルキル化及び還元する(Bright G.の米国特許第4,474,768号明細書;1984年10月)ことにより、N-メチル-11-アザ-10-デオキソ-10-ジヒドロエリスロマイシンA(すなわち9-デオキソ-9a-アザ-9a-メチル-9a-ホモエリスロマイシンA)(IUPAC有機化学命名法,1979,68-70.459,500-503)が得られた。この化合物は、アジスロマイシン(azithromycin)という所有権が存在しない(non-proprietary)名前で現在臨床試験が行われている。親抗生物質と比較して、アジスロマイシンは酸性媒体中における安定性が高いという外に、グラム陰性微生物類にして高い生体外(in vitro)活性を示し、しかも極めて高い組織内濃度も示し、現在でも一日当たり投与量(one-day dose)の実用性(possibility)が試験されている(Ratsheima J.らの論文:Antimicrob. Agents Chemother.,31,1939(1987))。

【0003】 また、エリスロマイシンAのC-6/C-12スピロ環化は、アグリコン環のC-6位の水酸基の0-メチル化によって首尾よく阻止されることも知られている(Watanabe Y.らの米国特許第4,331,803号明細書;1981年5月)。エリスロマイシンAをクロロギ酸ベンジルと反応させ、次いで得られた2'-0,3'-N-ビス(ベンジルオキシカルボニル)-誘導体をメチル化し、さらに2'-位及び3'-位の保護基を脱離させ、次いで還元条件下で3'-メチルアミノ基をN-メチル化することにより、6-0-メチル-エリスロマイシンAの他に有意量の6,11-ジ-0-メチル-エリスロマイシンAが得られる(Morimoto S.らの論文:J. Antibiotics.,37,187(1984))。C-9ケトンの予備的オキシム化及び対応する置換又は非置換ベンジルオキシイミノ誘導体の0-メチル化によって、さらに高い選択性が得られる(Morimoto S.らの米国特許第4,680,368号明細書;1981年5月)。6-0-メチル-エリスロマイ



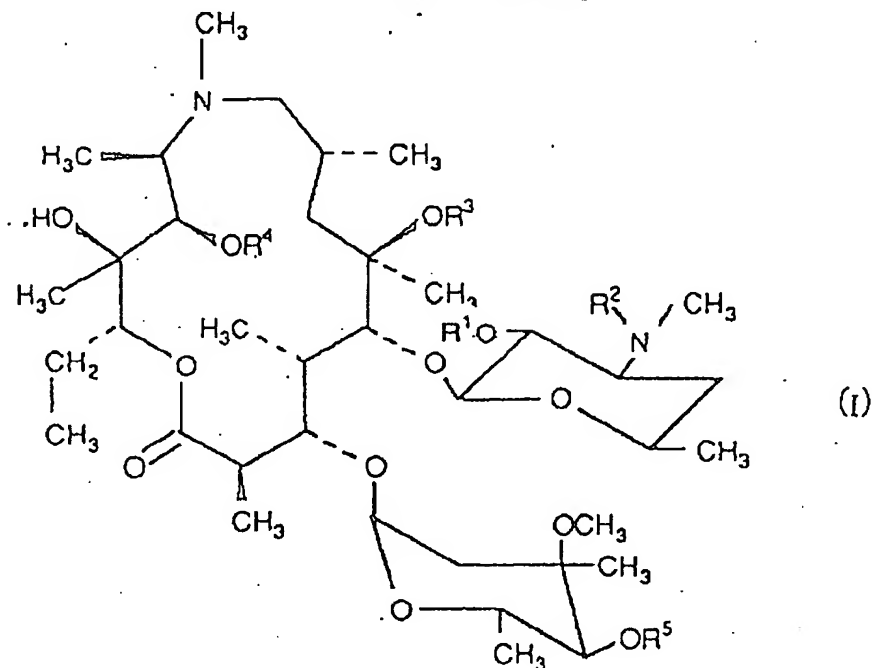
シンAはクラリスロマイシン(clarithromycin)という所有権が存在しない名前前で現在臨床試験が行われている。エリスロマイシンAと比較して、クラリスロマイシンはグラム陰性微生物に対して高い生体外活性を示す (Krist H.A.らの論文: Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1989, 1419)。

【0004】

\* 【0006】

\* 【課題を解決するための手段、作用及び効果】 本発明者らの当該技術分野の先行技術文献調査によれば、アジスロマイシンAの0-メチル誘導体は先行技術文献に記載がない新規化合物であることが明らかになった。

【0005】 従って、本発明の要旨によれば、次の式(I):



【0007】 【式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  及び  $R^5$  は次の組み合わせ(Ia)~(II):

※

※ 【0008】

(Ia)  $R^1 = R^2 = \text{CO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $R^3 = \text{CH}_3$ ,  $R^4 = R^5 = \text{H}$

(Ib)  $R^1 = R^2 = \text{CO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $R^3 = R^4 = \text{CH}_3$ ,  $R^5 = \text{H}$

(Ic)  $R^1 = R^2 = \text{CO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $R^3 = R^5 = \text{H}$ ,  $R^4 = \text{CH}_3$

(Id)  $R^1 = R^2 = \text{CO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $R^3 = R^4 = R^5 = \text{CH}_3$

(Ie)  $R^1 = R^2 = R^4 = R^5 = \text{H}$ ,  $R^3 = \text{CH}_3$

(If)  $R^1 = R^2 = R^5 = \text{H}$ ,  $R^3 = R^4 = \text{CH}_3$

(Ig)  $R^1 = R^2 = R^3 = R^5 = \text{H}$ ,  $R^4 = \text{CH}_3$

(Ih)  $R^1 = R^2 = \text{H}$ ,  $R^3 = R^4 = R^5 = \text{CH}_3$

(Ii)  $R^1 = R^4 = R^5 = \text{H}$ ,  $R^2 = R^3 = \text{CH}_3$

(Ij)  $R^1 = R^5 = \text{H}$ ,  $R^2 = R^3 = R^4 = \text{CH}_3$

(Ik)  $R^1 = R^3 = R^5 = \text{H}$ ,  $R^2 = R^4 = \text{CH}_3$

(II)  $R^1 = \text{H}$ ,  $R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = \text{CH}_3$

【0009】 に示される意義を有する) で表わされるアジスロマイシンAの新規な0-メチル誘導体及びその薬学

13

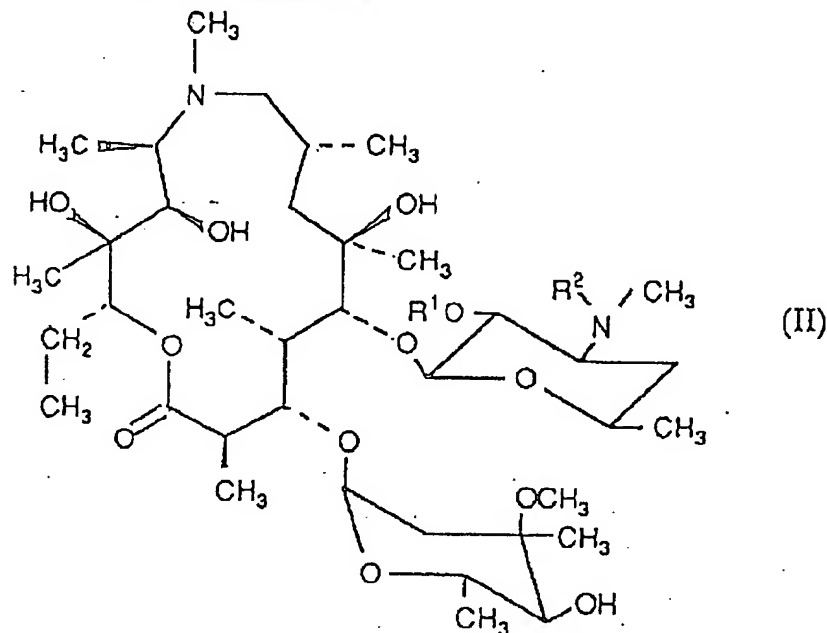
14

的に許容される酸付加塩が提供される。

【0010】本発明の別の要旨によれば、前記の式(I)で表わされるアジスロマイシンAの0-メチル誘導体及び\*

\*その薬学的に許容される酸付加塩の製造法であって、次の式(II):

【0011】



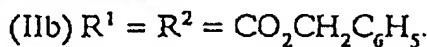
【0012】〔式中、 $R^1$  及び  $R^2$  は次の組み合わせ(I) a):

(IIa)  $R^1 = H, R^2 = CH_3$

に示される意義を有する〕で表わされるアジスロマイシン又はその二水和物 [Djokic S. らの論文: J. Chem. Research(S), 1988, 152-153; (M) 1988 1239-12621] をクロロギ酸ベンジルと、過剰量の適当な塩基例えば炭酸水素\*

※ナトリウムの存在下に、反応不活性溶媒例えばベンゼン中で、25℃~60℃の温度で反応温度に応じて3~24時間反応させ、次いで得られた新規且つ文献未載の中間体、すなわち前記の式(II)で表わされ該式中の  $R^1$  及び  $R^2$  が次の組み合わせ(IIb):

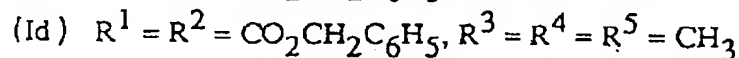
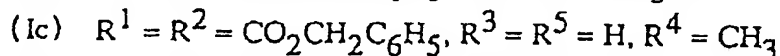
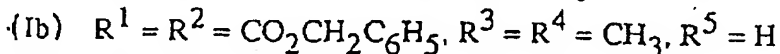
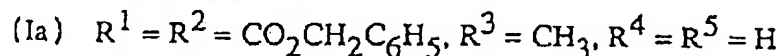
【0013】



【0014】に示される意義を有する物質である2'-0, 3'-N-ビス (ベンジルオキシカルボニル) -N- デメチルアジスロマイシンAのC-6位、C-11位及びC-4"位の水酸基を、1~18モル過剰量の適当なメチル化剤例えば例えば沃化メチル、硫酸ジメチル、メタンスルホン酸メチル又はp-トルエンスルホン酸メチルを用いて、適当な塩基例えば水素化ナトリウム、水性水酸化カリウム又は水酸化ナトリウムの存在下に、適当な溶媒例えばジメ\*

☆チルスルホキシド又はN,N-ジメチルホルムアミド中で、あるいはそれらと反応不活性溶媒例えばテトラヒドロフラン、アセトニトリル、酢酸エチル、1,2-ジメトキシエタンとの混合物中で、0℃~室温の温度で3~30時間0-メチル化して、前記の式(I)で表わされ該式中の  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  及び  $R^5$  が次の組み合わせ(Ia)~(Id):

【0015】



【0016】に示される意義を有する物質である0-メチル-2'-0, 3'-N-ビス (ベンジルオキシカルボニル) -N- デメチルアジスロマイシンAの混合物を得、さらに必要に応じて

(A) 該混合物をシリカゲルカラム〔シリカゲル60 (商品名)、Merck Co. 社製、粒度70~230 メッシュ〕上をジクロロメタン/メタノール/アンモニア (NH<sub>4</sub> OH) (9 50 0:9:0.5) からなる混合溶媒で分離して、 $R_f$  0.660 の

クロマトグラフィーで均質な化合物(Ia)〔すなわち、前記の式(I)で表わされ、該式中の $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ が前記の組み合わせ(Ia)に示される意義を有する化合物〕、 $R_f$  0.811のクロマトグラフィーで均質な化合物(Ib)〔すなわち前記の式(I)で表わされ、該式中の $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ が前記の組み合わせ(Ib)に示される意義を有する化合物〕、 $R_f$  0.843のクロマトグラフィーで均質な化合物(Ic)〔すなわち前記の式(I)で表わされ、該式中の $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ が前記の組み合わせ(Ic)に示される意義を有する化合物〕及び $R_f$  0.881のクロマトグラフィーで均質な化合物(Id)〔すなわち、前記の式(I)で表わされ、該式中の $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ が前記の組み合わせ(Id)に示される意義を有する化合物〕を得て、次いで該化合物を低級アルコール例えばメタノール又はエタノール溶液中で、触媒例えばパラジウム黒又は炭素に担持させたパラジウムの存在下に、水素雰囲気中1~20バールの圧力で反応化合物を攪拌して室温で2~10時間水添分解することにより該化合物の2'-位及び3'-位の保護基を脱離させ、次いで触媒を濾過し、その後慣用のpH勾配抽出法(pH5.0~pH9.0)により適当な疎水性溶媒例えばクロロホルム、ジクロロメタン、酢酸エチル等を用いて水から単離することによって、前記の式(I)で表わされ該式中の $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ が次の組み合わせ(Ie)~(Ih)：

(Ie)  $R^1 = R^2 = R^4 = R^5 = H$ ,  $R^3 = CH_3$

(If)  $R^1 = R^2 = R^5 = H$ ,  $R^3 = R^4 = CH_3$

(Ig)  $R^1 = R^2 = R^3 = R^5 = H$ ,  $R^4 = CH_3$

(Ib)  $R^1 = R^2 = H$ ,  $R^3 = R^4 = R^5 = CH_3$

に示される意義を有する物質である0-メチル-N-デメチル-アジスロマイシンA誘導体を得、次いで該誘導体の3'-メチルアミノ基を、ホルムアルデヒド(37%)を用いて等量又は2倍量のギ酸(98~100%)あるいは別の水素源の存在下に、ハロゲン化炭化水素例えばクロロホルム、低級アルコール例えばメタノールもしくはエタノール又は低級ケトン例えばアセトンから選ばれる反応不活性溶媒中で、反応混合物の還流温度で2~8時間還元N-メチル化し、次いで慣用のpH勾配抽出法(pH5.0~pH9.0)により生成物を単離して、前記の式(I)で表わされ該式中の $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ が次の組み合わせ(II)~(II)：

(Ii)  $R^1 = R^4 = R^5 = H$ ,  $R^2 = R^3 = CH_3$

$$(Ij) \quad R^1 = R^5 = H, \quad R^2 = R^3 = R^4 = CH_3$$

(Ik)  $R^1 = R^3 = R^5 = H$ ,  $R^2 = R^4 = CH_3$

(II)  $R^1 = H, R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = CH_3$

に示される意義を有する物質である0-メチル- アジスロ  
マイシンA誘導体を得るか、あるいはは

(B) 前記0-メチル-2'-0,3'-N-ビス(ベンジルオキシカルボニル)-N-デメチル-アジスロマイシンAの混合物の2'-位及び3'-位の保護ベンジルオキシカルボニル基

を前記(A)に記載のようにして脱離させて、6-0-メチル-N-デメチル-アジスロマイシンA(Ie)〔すなわち、前記の式(I)で表わされ、該式中の $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ が前記の組み合わせ(Ie)に示される意義を有する化合物〕、6,11-ジ-0-メチル-N-デメチル-アジスロマイシンA(If)〔すなわち、前記の式(I)で表わされ、該式中の $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ が前記の組み合わせ(If)に示される意義を有する化合物〕、11-0-メチル-N-デメチル-アジスロマイシンA(Ig)〔すなわち前記の式(I)で表わされ、該式中の $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ が前記の組み合わせ(Ig)に示される意義を有する化合物〕及び6,11,4'-トリ-0-メチル-N-デメチル-アジスロマイシンA(Ih)〔すなわち、前記の式(I)で表わされ、該式中の $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ が前記の組み合わせ(Ih)に示される意義を有する化合物〕の混合物を得、これをホルムアルデヒド(37%)を用いてギ酸(98~100%)又は別の水素源の存在下で前記(A)に記載のようにして還元N-メチル化して、6-0-メチル-アジスロマイシンA(Ii)〔すなわち、前記の式(I)で表わされ、該式中の $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ が前記の組み合わせ(Ii)に示される意義を有する化合物〕、6,11-ジ-0-メチル-アジスロマイシンA(Ij)〔すなわち、前記の式(I)で表わされ、該式中の $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ が前記の組み合わせ(Ij)に示される意義を有する化合物〕、11-0-メチル-アジスロマイシンA(Ik)〔すなわち、前記の式(I)で表わされ、該式中の $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ が前記の組み合わせ(Ik)に示される意義を有する化合物〕及び6,11,4'-トリ-0-メチル-アジスロマイシンA(II)〔すなわち、前記の式(I)で表わされ、該式中の $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ が前記の組み合わせ(II)に示される意義を有する化合物〕の混合物を得、次いでこれをシリカゲルカラム上で、ジクロロメタン／メタノール／アンモニア(NH<sub>3</sub>:OH)(90:9:0.5)からなる混合溶媒を用いて分離して、R<sub>f</sub>0.346のクロマトグラフィーで均質な(TLC、前記と同一の混合溶媒系)アジスロマイシンAの0-メチル誘導体(II)〔すなわち、前記の式(I)で表わされ、該式中の $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ が前記の組み合わせ(II)に示される意義を有する化合物〕、R<sub>f</sub>0.393のクロマトグラフィーで均質なアジスロマイシンAの0-メチル誘導体(Ij)〔すなわち、前記の式(I)で表わされ、該式中の $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ が前記の組み合わせ(Ij)に示される意義を有する化合物〕、R<sub>f</sub>0.428のクロマトグラフィーで均質なアジスロマイシンAの0-メチル誘導体(Ik)〔すなわち前記の式(I)で表わされ、該式中の $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ が前記の組み合わせ(Ik)に示される意義を有する化合物〕及びR<sub>f</sub>0.456のクロマトグラフィーで均質なアジスロマイシンAの0-メチル誘導体(II)〔すなわち、前記の式(I)で表わされ、該式中の $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ が前記の組み合わせ(II)に示される意義を有する化合物〕を得。

<sup>4</sup> 及び R<sup>6</sup> が前記の組み合わせ (II) に示される意義を有する化合物) を得ることを特徴とする、アジスロマイシンAの0-メチル誘導体及びその薬学的に許容される酸付加塩の製造法が提供される。

【0017】前記の式(I)で表わされる化合物の薬学的に許容される酸付加塩は、前記の式(I)で表わされるアジスロマイシンAの0-メチル誘導体と、少なくとも当モル量の対応する有機酸又は無機酸、例えば塩化水素、沃化水素、硫酸、磷酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、マレイン酸、クエン酸、エチルコハク酸、コハク酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ラウリルスルホン酸等から選ばれる有機酸又は無機酸とを反応不活性溶媒中で反応させることによって製造できる。得られた上記付加塩は、使用した反応不活性溶媒に不溶性である場合には濾過することによって単離され、あるいは非溶剤を用いて、ほとんどの場合は凍結乾燥法によって単離される。

【0018】前記の式(Ii)~(Ii)で表わされるアジスロマイシンAの0-メチル誘導体及びそれらの薬学的に許容される酸付加塩は、効果的な抗菌活性を有する。6-0-メチル アジスロマイシンA(Ii)の予備的な生体外(in vi tro)抗菌活性は、一連のグラム陰性及びグラム陽性試験細菌並びに臨床分離菌についてエリスロマイシンAと比較して定量した。この活性評価は、“試験管希釈”法で

実施した。この試験は標準菌株と臨床試料からの新鮮な分離菌株との“ブレイン・ハース・ブイヨン”中で24時間培養した培養物を使用した。得られた結果は、最小阻止濃度(μg/ml; MIC と略記する)又は最小殺菌濃度(μg/ml; MBCと略記する)として表わし、表1及び表2に示した。得られた結果によれば、6-0-メチル アジスロマイシンAは供試菌株に対してエリスロマイシンAと比較して幾分高い活性をもつことが示される。

【0019】表3には、アジスロマイシンと比較した6,11-ジ-0-メチル アジスロマイシンA(Ij)、11-0-メチル アジスロマイシンA(Ik)及び6,11,4"-トリ-0-メチル アジスロマイシンA(Ii)の生体外抗菌試験結果を示す。一連の標準菌株について調べた最小阻止濃度(MIC; μg/ml)は、6-0-メチル アジスロマイシンA(Ii)がバシラス・サチリス(*Bacillus subtilis*) NCTC 8241 とサルシナ・ルテア(*Sarcina lutea*) ATCC 9341 に対してはアジスロマイシンの2倍の活性があり、ミクロコッカス・フラブス(*Micricoccus flavus*) ATCC 6538P に対してはアジスロマイシンの4倍の活性があることを示す。11-0-メチル アジスロマイシンA(Ik)も極めて高い活性を示した。すなわち、供試菌株の大部分に対して親抗生物質と比較して2~4倍の活性があった。

【0020】

表1

エリスロマイシンAと比較した6-O-メチル  
アジスロマイシンA (II)の生体外抗菌活性

供試菌	エリスロマイシンA		6-O-メチル アジスロマイシンA (II)	
	MIC	MBC	MIC	MBC
スタフィロコッカス・ アウレウス ATCC 6538-P	0.2	0.8	0.2	0.4
ストレプトコッカス・ フェカリス ATCC-8043	0.2	0.8	0.2	0.4
サルシナ・ルテア ATCC-9341	0.2	0.4	0.1	0.2
エシェリキア・コリ ATCC-10536	50	>50	1.6	3.2
クレブシエラ・ ニューモノエ NCTC-10499	>50	>50	12.5	50
シェードモナス・ アエルギノーザ NCTC-10490	>50	>50	>50	>50

培養基質：ブレイン・ハース・ブイヨン

培養：37℃、24時間

MIC:最小阻止濃度 (μg/ml)

MBC:最小殺菌濃度 (μg/ml)

[0021]

30

表2

エリスロマイシンAと比較した8-O-メチル  
アジスロマイシンA (II)の臨床分離菌に対する生体外抗菌活性

供試菌	エリスロマイシンA		8-O-メチル アジスロマイシンA (II)	
	MIC	MBC	MIC	MBC
スタフィロコッカス・ アウレウス 10099	0.1	0.2	0.05	0.1
スタフィロコッカス・ サブロフィチカス 3947	0.4	0.8	0.4	0.8
ストレプトコッカス・ フェカーリス 10390	0.8	3.1	0.8	3.1
スタフィロコッカス・ アウレウス 10097	0.1	0.4	0.05	0.4
ストレプトコッカス・ ニューモニエ 4050	0.1	0.4	0.025	0.1
ヘモフィルス・ インフルエンザ 4028	0.05	0.2	0.05	0.2

培養基質：ブレイン・ハース・ブイヨン

培養：37℃、24時間

MII:最小阻止濃度 (μg/ml)

MBC:最小殺菌濃度 (μg/ml)

【0022】

表3

アジスロマイシンと比較した

0-メチル アジスロマイシンA誘導体の生体外抗菌活性

供試菌	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )				
	(IIa)	(II)	(Ij)	(Ik)	(II)
ミクロコッカス・ フラブス ATCC 6538P	1.56	0.39	1.56	0.2	3.125
コリネバクテリウム・ ゼローシス NCTC 9755	6.25	12.5	12.5	1.56	25.0
スタフィロコッカス・ アウレウス ATCC 10240	0.39	0.79	0.78	0.1	3.125
バシラス・サブチリス NCTC 8241	0.39	0.2	0.78	0.1	3.125
バシラス・ピュミルス NCTC 8241	0.2	0.2	0.78	0.05	3.125
バシラス・セレウス NCTC 10320	0.39	0.78	1.56	0.1	3.125
サルシナ・ルテア ATCC 9341	0.05	0.0125	0.05	0.0125	0.05
スタフィロコッカス・ エビデルミディス ATCC 12228	0.1	0.1	1.56	0.1	3.125
スタフィロコッカス・ フェカーリス ATCC 8043	0.05	0.05	0.78	0.05	0.78
シュードモナス・ アエルギノーザ ATCC 10490	100.0	100.0	100.0	25.0	200.0
エシェリキア・コリ ATCC 10536	0.78	3.125	6.25	0.78	6.25

培養基質：ブレイン・ハース・ブイヨン

培養：37℃、24～28時間

接種物： $10^{-5}$ ～ $10^{-6}$  cfu/ml

【0023】本発明のさらに別の要旨によれば、本発明の新規化合物の医薬有効量でしかも生理学的に許容される量を含有してなる医薬組成物が提供される。化合物(Ii)～(II)及びこれらの薬学的に許容される塩は、化合物(II)～(II)に対して感受性のグラム陽性菌、マイコプラズマ又は病原菌によって引き起こされる人又は動物の感染症の処置(treatment)における治療剤として使用し得る。従って化合物(Ii)～(II)及びこれらの薬学的に許容される塩は、慣用の製剤方法に従って製剤した例えば皮下(s.c)又は筋内(i.m)注射剤、錠剤、カプセル剤、散剤等の形態で経口的に又は非経口的に投与し得る。

【0024】

【実施例】本発明を以下の実施例により説明する。

【0025】実施例1

2'-0,3'-N-ビス(ベンジルオキシカルボニル)-N-デメチル アジスロマイシンA(IIb)の製造

方法A

40 アジスロマイシン二水和物(30g;0.038モル)を無水ベンゼン140mlに溶解した溶液に $\text{NaHCO}_3$ (48g)を加え、反応混合物を攪拌下で55～60℃に加熱し、次いでクロロギ酸ベンジル75ml(89.63g;0.53モル)を1時間にわたって徐々に滴下した。反応混合物を攪拌しながら前記温度で3時間保持し、次いで室温で1夜放置しておいた。得られたベンゼン懸濁物を0.25N塩酸150mlで3回抽出し、得られたベンゼン溶液を塩化カルシウムで乾燥し、濾過し、次いで粘稠油状物に減圧濃縮した。得られた残留物を、攪拌しながら冷却した石油エーテル500mlに滴下し、反応懸濁物を冷却しながら4時間攪拌し、生成した

沈殿物を濾過し、石油(petroleum)で洗浄し、次いで乾燥して標題の化合物27.5g(収率71.6%)を得、これをエーテル/石油エーテルの混合溶媒から再結晶して融点14\*

El-MS m/s 1003 (M<sup>+</sup>)

TLC, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH (90:9:0.5) R<sub>f</sub> 0.704

IR (CHCl<sub>3</sub>): 3510, 3350, 2960, 1740, 1690, 1605, 1450, 1380, 1330, 1290, 1255, 1160, 1115, 1050, 995 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.301 (3H, 9a-NCH<sub>3</sub>), 2.844, 2.802 (3H, 3'-NCH<sub>3</sub>), 3.397 (3H, 3"-OCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): 177.260 (C-1), 100.115 (C-1'), 95.149 (C-1''), 75.028 (C-6), 74.607 (C-12), 69.415 (C-9), 64.617 (C-10), 36.964 (9a-NCH<sub>3</sub>)及び 26.016 (C-8) ppm.

#### 【0027】方法B

クロロ酸ベンジル(30ml; 0.21モル)を無水ベンゼン50mlに溶解した溶液に、攪拌下で NaHCO<sub>3</sub> (22g)を加え、次いでアジスロマイシン15g(0.019モル)を徐々に加えた。アジスロマイシンの全量のうちの約3/4を添加した時点で別量のクロロ酸ベンジル15ml(0.106モル)を加えた。得られた反応混合物を攪拌下に室温で24時間保持し、濾過し、得られた濾液を0.25N 塩酸150mlで3回抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥し、次いで減圧濃縮した。得られた残留物に石油エーテルを加えて粗製2'-0, 3'-N-ビス(ベンジルオキシカルボニル)-N-デメチルアジスロマイシンAを沈殿させ、生成した沈殿物を濾過し、すぐに冷エーテル50mlに攪拌しながら懸濁させた。この反応懸濁物を室温で1時間攪拌し、生成した沈殿物を濾過し、次いで乾燥して方法Aに記載の物理化学的特性と同一の特性をもつ均質な化合物(TLCで) 8.67g(収率43.09%)を得た。

#### 【0028】実施例2

2'-0, 3'-N-ビス(ベンジルオキシカルボニル)-N-デメチルアジスロマイシンAの0-メチル化物(1a)、(1b)、(1c)及び(1d)の製造

##### 方法A

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.246 (3H, 9a-NCH<sub>3</sub>), 2.831, 2.798 (3H, 3'-NCH<sub>3</sub>), 3.367 (3H, 3"-OCH<sub>3</sub>), 3.305 (3H, 6-OMe), 3.465 (3H, 4"-OCH<sub>3</sub>), 及び 3.485 (3H, 11-OCH<sub>3</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): 176.975 (C-1), 69.920 (C-9), 35.967 (9a-NCH<sub>3</sub>), 79.1 (C-6), 52.8 (6-OCH<sub>3</sub>), 89.0 (C-11), 62.0 (11-OCH<sub>3</sub>), 87.357 (C-4''), 61.131 (4"-OCH<sub>3</sub>), 49.176 and 49.526 (3"-OCH<sub>3</sub>)及び 36.457 (3'-NCH<sub>3</sub>) ppm.

【0030】R<sub>f</sub> 0.843の画分を一緒にし、溶媒を蒸発させてクロマトグラフィーで純粋な2'-0, 3'-N-ビス(ベンジルオキシカルボニル)-N-デメチル-11-0-メチルア

El-MS m/s 1016 (M<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.239 (3H, 9a-NCH<sub>3</sub>), 2.805, 2.847 (3H, 3'-NCH<sub>3</sub>), 3.374 (3H, 3"-OCH<sub>3</sub>), 及び 3.573 (3H, 11-OCH<sub>3</sub>) ppm.

\*8 ~154℃の化合物を得た。

【0026】

※実施例1で製造した化合物(6g; 0.006モル)をジメチルスルホキシドとテトラヒドロフランの混合物(1:1) 64mlに溶解した溶液に沃化メチル(6ml; 0.106モル)を加え、沃化メチル(6.6ml; 0.106モル)を加え、次いでNaH油中分散物(55~60%) 2.4g(約0.06モル)を室温で4時間にわたって徐々に加えた。この反応懸濁物をさらに5時間攪拌し、1夜放置し、次いで飽和食塩水(100ml)に注射し、酢酸エチル 100mlで2回抽出した。有機抽出液を一緒にして飽和食塩水100mlで3回洗浄し、炭酸カリウムで乾燥し、次いで溶媒を蒸発させ粗生成物 6.35gを得、これを後記の実施例9に記載の方法に従って水添分解し、所望の場合にはシリカゲルカラム〔シリカゲル60(商品名)、Merck Co. 社製、粒度70~230メッシュ〕上をジクロロメタン/メタノール/アンモニア(NH<sub>4</sub>O) (90:9:0.5)からなる混合溶媒を用いてクロマトグラフィーで精製した。前記粗生成物1.5gから、R<sub>f</sub> 0.881(TLC; 上記と同一の混合溶媒系)の画分を濃縮し溶媒を蒸発させて、クロマトグラフィーで純粋な2'-0, 3'-N-ビス(ベンジルオキシカルボニル)-N-デメチル-6, 11, 4"-トリ-0-メチルアジスロマイシンA(1d) 0.12gを得た。

※ 【0029】

ジスロマイシンA(1c) 0.32gを得た。

【0031】



【0032】 R<sub>f</sub> 0.811 の画分から、溶媒を蒸発させて \*を得た。

2'-0,3'-N-ビス (ベンジルオキシカルボニル)-N-デメチル アジスロマイシンA (Ib) 0.316g\* 【0033】

IR (CHCl<sub>3</sub>): 3570, 3490, 1740, 1690, 1455, 1380, 1330, 1295, 1260, 1200, 1160,

1120, 1095, 1055, 1005, 990, 980 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.292 (3H, 9a-NCH<sub>3</sub>), 2.838, 2.795 (3H, 3'-NCH<sub>3</sub>), 3.380 (6H, 6-OCH<sub>3</sub> 及び 3"-OCH<sub>3</sub>) 及び 3.488 (3H, 11-OCH<sub>3</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): 177.939 (C-1), 69.471 (C-9), 35.271 (9a-NCH<sub>3</sub>), 88.994 (C-11), 52.892 (6-OCH<sub>3</sub>), 61.09 (11-OCH<sub>3</sub>), 36.851 (3'-NCH<sub>3</sub>), 及び 49.549, 49.154 (3"-OCH<sub>3</sub>) ppm.

【0034】 R<sub>f</sub> 0.661 の画分を濃縮し、蒸発乾燥して ※た。

2'-0,3'-N-ビス (ベンジルオキシカルボニル)-N-デメチル アジスロマイシンA (Ia) 0.384gを得※ 【0035】

IR (CHCl<sub>3</sub>): 3570, 3500, 2960, 2920, 1740, 1690, 1450, 1380, 1325, 1290, 1255,

1200, 1160, 1120, 1050, 995 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.288 (3H, 9a-NCH<sub>3</sub>), 2.805, 2.847 (3H, 3'-NCH<sub>3</sub>), 3.380 (6H, 6-OCH<sub>3</sub> 及び 3"-OCH<sub>3</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): 177.764 (C-1), 69.850 (C-9), 34.851 (9a-NCH<sub>3</sub>), 78.106 (C-6), 74.661 (C-11), 73.873 (C-12), 及び 52.822 (6-OCH<sub>3</sub>) ppm.

#### 【0036】 方法B

実施例1で製造した化合物(6g)をジメチルスルホキシドとテトラヒドロフランの混合物(1:1) 60mlに溶解した溶液に、攪拌下に0~5℃の温度で沃化メチル(3ml)とNaH(55~60%) 2.1gとを2時間にわたって徐々に加えた。反応混合物を0~5℃で1時間攪拌し、得られた懸濁物を飽和食塩水に注加し、次いで酢酸エチル抽出した。有機抽出液を飽和食塩水で洗浄し、炭酸カリウムで乾燥し、次いで減圧乾燥した。得られた生成物(2g)をシリカゲルカラムでジクロロメタン/メタノール/アンモニア(NH<sub>4</sub>OH) (90:9:1.5) からなる混合溶媒を用いてクロマトグラフィーで精製し、2'-0,3'-N-ビス (ベンジルオキシカルボニル)-N-デメチル アジスロマイシンAの6-0-メチル誘導体(Ia) 0.89g、2'-0,3'-N-ビス (ベンジルオキシカルボニル)-N-デメチル アジスロマイシンAの6,11-ジ-0-メチル誘導体(Ib) 0.11g 及び2'-0,3'-N-ビス (ベンジルオキシカルボニル)-N-デメチル アジスロマイシンAの11-0-メチル誘導体(Ic) 0.48gを得た。

#### 【0037】 方法C

実施例1で製造した化合物(6g)をN,N-ジメチルホルムアミド60mlに溶解した溶液に沃化メチル(6ml)を加え、次いで攪拌下に室温でNaH(55~60%) 2.4gを2時間にわたって徐々に加えた。反応混合物を室温でさらに2時間攪拌し、次いで1夜放置した。方法Aに記載の方法に従って生成物を単離して2'-0,3'-N-ビス (ベンジルオキシカルボニル)-N-デメチル アジスロマイシンAの6,11-ジ-0-メチル誘導体(Ib)と6,11,4"-トリ-0-メチル誘導体(Ic)との混合物4.54gを得た。この混合物を後記の実施例3に記載の方法に従って、酢酸ナトリウム/酢酸緩衝液(pH5)と触媒として炭素担持パラジウム(2g; 5%)との存在下でメタノール(60ml)中で水添分解した。得られた生成物を単離しpH9で溶媒を蒸発させてR<sub>f</sub> 0.220 の6,11-ジ-0-メチル N-デメチル アジスロマイシンA (If)とR<sub>f</sub> 0.263 の6,11,4"-トリ-0-メチル N-デメチル アジスロマイシンA (Ih)との混合物を単離し、これをジクロロメタン/メタノール/アンモニア(NH<sub>4</sub>OH) (90:9:1) からなる混合溶媒を用いてシリカゲルカラムで分離してクロマトグラフィーで純粋な上記生成物(If)と上記生成物(Ih)とを得た。

【0038】 実施例3

#### 6-0-メチル-N-デメチル アジスロマイシンA (Ie)の製造

2'-0,3'-N-ビス (ベンジルオキシカルボニル)-N-デメチル 6-0-メチル アジスロマイシンA (Ia) 2.0g(0.002モル)をエタノール30mlに溶解した。この溶液に、酢酸0.185mlと酢酸ナトリウム0.3g(pH5)と炭素担持パラジウム(10%) 0.7gとを含む水10mlを加えた。反応混合物を水素圧力(10バール)下で10時間攪拌し、次いで触媒を濾過し、その後蒸発乾燥した。得られた残留物をクロロホルム(30ml)に溶解し、水(30ml)を加え、次いで1N塩酸で反応混合物のpHを5.0に調整し、これを分液し、得られた水層をクロロホルムで2回(それぞれ15ml)で抽出した。この反応混合物にクロロホルム(30ml)を加え、攪拌下で2N NaOHでpHを9.0に調整し、分液し、次いで得られた水層をクロロホルムで2回(それぞれ15ml)

で) 抽出した。有機抽出液(pH9.0) を一緒にして炭酸カリウムで乾燥し、濾過し、次いで溶媒を蒸発させて標題\*

\*化合物1.03g(収率70%)を得た。

【0039】

EI-MS m/s 748

TLC,  $R_f$  0.182

IR (CHCl<sub>3</sub>): 3670, 3500, 2960, 2920, 1725, 1460, 1375, 1345, 1320, 1280, 1260, 1165, 1120, 1085, 1045, 1010, 995, 900 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.278 (3H, 9a-NCH<sub>3</sub>), 2.406 (3H, 3'-NCH<sub>3</sub>), 3.312 (3H, 3"-OCH<sub>3</sub>), 3.384 (3H, 6-OCH<sub>3</sub>) ppm.

#### 【0040】実施例4

6,11- ジ-0- メチル-N- デメチル- アジスロマイシンA

##### (Ii)の製造

実施例3の方法に従って、2'-0,3'-N-ビス(ベンジルオキシカルボニル)-N-デメチル- 6,11- ジ-0- メチル- アジスロマイシンA (Ib) 0.165g(0.16モル) を、酢酸ナト※

10※リウム/酢酸緩衝液(pH5) の存在下でエタノール中で炭素担持パラジウム(10%)を用いて水添分解することによってクロマトグラフィーで純粋な標題化合物0.093g(収率76.2%)を得た。融点95~98℃。

【0041】

EI-MS m/s 762

TLC,  $R_f$  0.331

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.265 (3H, 9a-CH<sub>3</sub>), 2.422 (3H, 3'-NCH<sub>3</sub>), 3.312 (3H, 3"-OCH<sub>3</sub>), 3.374 (3H, 6-OCH<sub>3</sub>)及び3.521 (3H, 11-OCH<sub>3</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): 177.7 (C-1), 65.9 (C-9), 36.8 (9a-NCH<sub>3</sub>), 79.3 (C-6), 88.9 (C-11), 52.7 (6-OCH<sub>3</sub>), 62.0 (11-OCH<sub>3</sub>), 33.1 (3'-NCH<sub>3</sub>), 及び 49.7 (3"-OCH<sub>3</sub>) ppm.

#### 【0042】実施例5

11-0- メチル-N- デメチル- アジスロマイシンA (Ic)の

##### 製造

実施例3の方法に従って、2'-0,3'-N-ビス(ベンジルオキシカルボニル)-N-デメチル- 11-0- メチル- アジスロマイシンA (Ic) 0.250g(0.246 モル) を、酢酸ナトリウム☆

☆ム/酢酸緩衝液(pH5) の存在下でメタノール中で炭素担持パラジウム(10%)を用いて水添分解することによって11-0- メチル-N- デメチル- アジスロマイシンA (Ic) 0.168g(収率89.5%)を得た。

【0043】

TLC,  $R_f$  0.244

IR (CDCl<sub>3</sub>): 3500, 2970, 2940, 1736, 1460, 1380, 1165 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.44 (3H, 9a-NCH<sub>3</sub>), 2.458 (3H, 3'-NCH<sub>3</sub>), 3.336 (3H, 3"-OCH<sub>3</sub>) 及び3.590 (3H, 11-OCH<sub>3</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): 177.6 (C-1), 70.7 (C-9), 35.8 (9a-NCH<sub>3</sub>), 74.4 (C-6), 85.0 (C-11), 62.7 (11-OCH<sub>3</sub>), 36.7 (3'-NCH<sub>3</sub>), 及び 49.4 (3"-OCH<sub>3</sub>) ppm.

#### 【0044】実施例6

6-0-メチル- アジスロマイシンA (Iii)の製造

##### 方法A

6-0-メチル-N- デメチル- アジスロマイシンA (Ie) 0.78g(0.00104モル) をクロロホルム(50ml)に溶解した溶液に、ホルムアルデヒド(37%) 0.085ml(0.00113 モル) とギ酸(98~100 %) 0.078ml(0.00203 モル) とを加えた。反応混合物を還流下で8時間攪拌し、次いで室温に冷却して水50mlに注加した。この混合物のpHを 1N 塩酸でpH5.0 に調整し、分液し、得られた水層をクロロホルムで2回(それぞれ25ml) 抽出した。水性部分にクロロ

ホルム(20ml)を加え、攪拌下で 2N NaOHでpHを9.0に調整し、分液し、次いで得られた水層を再度クロロホルムで2回(それぞれ20ml) 抽出した。クロロホルム抽出液(pH9.0) を一緒にして炭酸カリウムで乾燥し、濾過し、次いで溶媒を蒸発させて標題化合物 0.495g(収率62.74 %)を得た。必要に応じて、この化合物をシリカゲルカラム上でジクロロメタン/メタノール/アンモニア(NH<sub>4</sub>OH) (90:9:0.5) からなる混合溶媒を用いてクロマトグラフィーで精製し、クロマトグラフィーで均質な化合物(Iii)を得た。融点103 ~109 °C。

【0045】

EI-MS m/s 762

TLC, R<sub>f</sub> 0.346IR (KBr): 3500, 2980, 2940, 1740, 1462, 1385, 1330, 1280, 1260, 1170, 1112, 1059, 1018, 及び 1055 cm<sup>-1</sup>.<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.300 (3H, 9a-NCH<sub>3</sub>), 2.316 (6H, 3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.333 (3H, 3"-OCH<sub>3</sub>) 及び 3.384 (3H, 6-OCH<sub>3</sub>) ppm.<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): 177.540 (C-1), 68.850 (C-9), 36.8 (9a-NCH<sub>3</sub>), 79.2 (C-6), 52.822 (6-OCH<sub>3</sub>), 61.627 (C-10), 40.350 (3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) 及び 49.457 (3"-OCH<sub>3</sub>) ppm.

【0046】生理活性: 1mgはアジスロマイシン 754μgを含有する。

方法B

6-0-メチル-N-デメチル アジスロマイシンA 0.5g(0.668 ミリモル) をアセトン(30ml)に溶解した溶液に、ホルムアルデヒド (37%) 0.128ml(1.71ミリモル) とギ酸 (98~100 %) 0.118ml(3.06ミリモル) とを加え、この混合物を還流下で2時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、次いでアセトンを蒸発させて粘稠シロップを得、これに水20mlを加えて方法Aに記載のようにして塩\*20

EI-MS m/s 776 (M<sup>+</sup>)TLC, R<sub>f</sub> 0.391<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.295 (3H, 9a-NCH<sub>3</sub>), 2.316 (6H, 3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.321 (3H, 3"-OCH<sub>3</sub>) 3.38 (3H, 6-OCH<sub>3</sub>) 及び 3.524 (3H, 11-OCH<sub>3</sub>) ppm.<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): 177.540 (C-1), 68.237 (C-9), 36.739 (9a-NCH<sub>3</sub>), 88.112 (C-11), 52.653 (6-OCH<sub>3</sub>) 及び 61.852 (11-OCH<sub>3</sub>) ppm.【0049】実施例811-0-メチル アジスロマイシンA(Ik)の製造

実施例6の方法に従って、11-0-メチル-N-デメチル アジスロマイシンA(Ig) 0.32g(0.43 ミリモル)を、ギ\*

EI-MS m/s 762 (M<sup>+</sup>)TLC, R<sub>f</sub> 0.428IR (KBr): 3510, 2975, 2940, 1738, 1460, 1350, 1165, 1054 cm<sup>-1</sup>.<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.246 (3H, 9a-NCH<sub>3</sub>), 2.307 (6H, 3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.352 (3H, 3"-OCH<sub>3</sub>) 及び 3.591 (3H, 11-OCH<sub>3</sub>) ppm.【0051】実施例9

6-0-メチル アジスロマイシンA(Ii), 6,11-ジ-0-メチル アジスロマイシンA(Ij), 11-0-メチル アジスロマイシンA(Ik)及び6,11,4"-トリ-0-メチル アジスロマイシンA(Il)の製造

(1) 実施例2で製造した粗生成物 2.16gをエタノール 30mlに溶解した溶液に、酢酸0.185ml と酢酸ナトリウム 0.3gと炭素担持パラジウム (10%) 0.7gとを含む水10mlを加え、この反応混合物を実施例3に記載のようにして加水分解した。pH9.0 で6-0-メチル-N-デメチル アジスロマイシンA(Ie), 6,11-ジ-0-メチル-N-デメチル アジスロマイシンA(Ij), 11-0-メチル-N-デメチル アジスロマイシンA(Ig)及び6,11,4"-トリ-0-メチ

\*化メチレンでpH勾配抽出法により生成物を単離した。収量: 0.46g(収率90.3%)。

【0047】実施例76,11-ジ-0-メチル アジスロマイシンA(Ij)の製造

実施例6の方法に従って、6,11-ジ-0-メチル-N-デメチル アジスロマイシンA(Ii) 0.49g(6.43 ミリモル)を、ギ酸 (98~100 %) の存在下でホルムアルデヒド (37%; 0.083ml) を用いて還元N-メチル化することにより、標題の化合物0.46g(収率92.3%)を得た。

【0048】

※酸 (98~100 %) の存在下でホルムアルデヒド (37%) を用いて還元N-メチル化することにより標題の11-0-メチル誘導体(Ik)0.238g(収率72.44 %)を得た。

【0050】

ル-N-デメチル アジスロマイシンA(Ih)の混合物 0.98gを得た。

(2) (1)に記載のようにして得られた混合物 0.98gをクロロホルム(50ml)に溶解し、ホルムアルデヒド (37%) 0.106ml とギ酸 (98~100 %) 0.096ml とを加え、これを実施例6に記載のようにしてN-メチル化した。pH 9.0 で混合物 0.537g を単離し、次いでこの混合物をシリカゲルカラム (シリカゲル 60(商品名)、Merck Co.社製、粒度70~230 メッシュ) 上でジクロロメタン/メタノール/アンモニア (NH<sub>4</sub> OH) (90:9:1.5) からなる混合溶媒を用いてクロマトグラフィー分離し、R<sub>f</sub> 0.346 のクロマトグラフィーで均質な化合物(Ii) 0.238g、R<sub>f</sub> 0.391 のクロマトグラフィーで均質な化合物(I

33

j) 0.065g  $R_f$  0.428 のクロマトグラフィーで均質な化合物(Ik) 0.105g 及び  $R_f$  0.456 のクロマトグラフィーで均質な化合物(Ii) 0.094g を得た。

【0052】実施例10

6,11,4''-トリ-O-メチル-N-デメチル-アジスロマイシンA(Ih)の製造

実施例3の方法に従って、2'-O,3'-N-ビス(ベンジルオキシカルボニル)-N-デメチル-6,11,4''-トリ-O-メチル-アジスロマイシンA(Id) 3.35g(3.21 ミリモル) \*

EI-MS  $m/z$  775

TLC,  $R_f$  0.263

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.262 (3H, 9a- $\text{NCH}_3$ ), 2.393 (3H, 3'- $\text{NCH}_3$ ), 3.308 (6H, 3''- $\text{OCH}_3$  and 6- $\text{OCH}_3$ ), 3.475 (4''- $\text{OCH}_3$ ) 及び 3.521 (11- $\text{OCH}_3$ ) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 175.0 (C-1), 64.8 (C-9), 79.8 (C-6), 50.6 (6- $\text{OCH}_3$ ), 86.1 (C-11), 59.1 (11- $\text{OCH}_3$ ), 87.7 (C-4'') 及び 60.9 (4''- $\text{OCH}_3$ ) ppm.

【0054】実施例11

6,11,4''-トリ-O-メチル-アジスロマイシンA(II)の製造

実施例6の方法に従って、6,11,4''-トリ-O-メチル-N-デメチル-アジスロマイシンA(Ih) 1.2g(1.55ミリモ

EI-MS  $m/z$  789

TLC,  $R_f$  0.456

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.216 (3H, 9a- $\text{NCH}_3$ ), 2.311 (6H, 3'- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.321 (3H, 3''- $\text{OCH}_3$ ), 3.302 (6- $\text{OCH}_3$ ), 3.482 (4''- $\text{OCH}_3$ ) 及び 3.521 (11- $\text{OCH}_3$ ) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 177.859 (C-1), 68.6 (C-9), 36.8 (9a- $\text{NCH}_3$ ), 80.7 (C-6), 51.0 (6- $\text{OCH}_3$ ), 89.0 (C-11), 62.0 (11- $\text{OCH}_3$ ), 87.3 (C-4'') 及び 61.3 (4''- $\text{OCH}_3$ ) ppm.

34

\*を、酢酸ナトリウム/酢酸緩衝液(pH5.0)の存在下でエタノール(50ml)中で炭素担持パラジウム(10%;1g)を用いて水添分解することによって標題の化合物 1.41g(収率56.7%)を得、これを必要に応じてシリカゲルカラム上でジクロロメタン/メタノール/アンモニア( $\text{NH}_4\text{OH}$ ) (90:9:0.5)からなる混合溶媒を用いてクロマトグラフィー精製し TLCで均質な化合物(Ih)を得た。

【0053】

ル)とホルムアルデヒド 0.131ml(37%;1.71ミリモル)と辛酸(98~100%) 0.121ml(3.15 ミリモル)とから、標題の化合物0.75g(収率64.43%)を得た。

【0055】

フロントページの続き

(72)発明者 スロボダン・デオキツク  
ユーゴスラビア社会主義連邦共和国、ユ  
ー-41000・ザグレブ、バントヴァツク。  
59

(72)発明者 ゴルヤナ・ラザレヴスキー  
ユーゴスラビア社会主義連邦共和国、ユ  
ー-41000・ザグレブ、バルタンスキー・  
ヤラク。18